

Vasopressin und sein Abbau durch Blut
von Schwangeren, Nichtschwangeren
und von Männern

Eskandar Khaladj Hedayati

1961

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. R. Zenker

VASOPRESSIN UND SEIN ABBAU DURCH BLUT VON SCHWANGEREN,
NICHTSCHWANGEREN UND VON MÄNNERN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Eskandar Khaladj Hedayati
aus Teheran (Iran)

München 1961

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. E. Werle

Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Eyer

Tag der mündlichen Prüfung: 7. 2. 1961



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	
B. Der Hypophysenhinterlappen und die hypothalamisch-neurohyophysären Verbindungen	2
C. Das Hypophysenhinterlappen-System und seine Beziehung zur Nebennierenrinde und dem autonomen Nervensystem	5
D. Funktionelle Beziehung von Hypophysenvorderlappen zum Hinterlappen	7
E. Abbau und Ausscheidung des Vasopressins im Organismus	7
F. Aufgabenstellung, Methodik und eigene Kasuistik	10
G. Ergebnisse	11
H. Zusammenfassung	13
Literatur	14

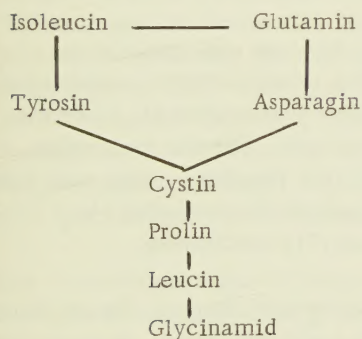


Digitized by the Internet Archive
in 2026

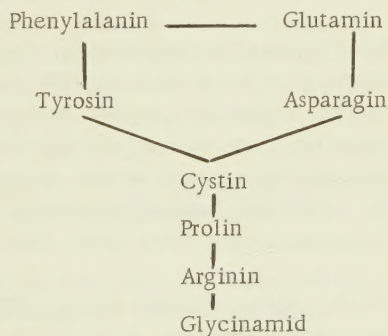
A. EINLEITUNG

Die Hormone in den Auszügen aus dem Hinter- und Zwischenlappen (Pituitrin, Hypophysin) der Hypophyse sind hitzebeständige Polypeptide mit verhältnismäßig kleinem Molekulargewicht (etwa 600). Sie werden daher nicht von Pepsin und Papain, sondern durch Trypsin und Peptidasen zerstört. Es spricht manches für die Annahme, daß die Hinterlappenhormone über den Hypophysenstiel in den Liquor des 3. Ventrikels gelangen, da der Liquor cerebrospinalis am Uterus von Meerschweinchen und Ratten dieselbe Wirkung hervorruft wie Auszüge aus dem Hypophysenhinterlappen (HHL) (Miura).

1894 wiesen Oliver und Schäfer im HHL eine blutdrucksteigernde Substanz, das Vasopressin, nach. Später wurden das Uterus aktivierende und die Milchsekretion anregende Oxytocin und ein antidiuretisches Hormon aufgefunden. Nach du Vigneaud ist dieses letztere, auch als Adiuretin bezeichnete Hormon, mit dem Vasopressin identisch. Vasopressin-Adiuretin und Oxytocin unterscheiden sich in ihrer chemischen Struktur, die im übrigen die enge Verwandtschaft der beiden Octapeptide verrät, durch den Einbau verschiedener Aminosäuren, was die nachstehenden Schemata verdeutlichen sollen (1, 2, 3).



OXYTOCIN



VASOPRESSIN'

1. Vasopressin. Dieses Hormon (Handelspräparat Tonephin "Bayer") wirkt vasoconstriktorisch d.h. blutdrucksteigernd. Im Unterschied zum Adrenalin hält seine Wirkung länger an und betrifft auch die Coronararterien. Es ist bis jetzt noch nicht gelungen, die vasoconstriktorische von der antidiuretischen Komponente zu trennen.

2. *Oxytocin*. Seine Wirkung erstreckt sich auf die glatte Muskulatur des Uterus, des Dickdarms, der Harnblase, der Ureteren, des Dünndarms und der Gallenblase. Auf die Ausführungsgänge der Milchdrüse zeigt das Hormon eine kontraktionsfördernde, sowie eine sekretionsbegünstigende Wirkung.

Während der Schwangerschaft wird das Hormon durch eine Oxyginase (90, 80, 91), deren Konzentration im Blut mit dem Fortschreiten der Schwangerschaft zunimmt (91, 98), abgebaut. Erst beim wehenbereiten Uterus zeigt das Oxytocin wieder seine volle Wirksamkeit.

3. *Adiuretin*. Es hemmt die Wasserabscheidung durch die Nieren. Diese Wirkung tritt besonders deutlich nach reichlicher Wasserzufuhr hervor. Darüber hinaus scheint das Hormon eine verstärkte NaCl-Ausscheidung zu bewirken.

Als internationale Einheit (IE) für die genannten Hormone gilt die Wirkung von 0,5 mg eines standardisierten Trockenpräparates aus HHL.

B. DER HYPOPHYSENHINTERLAPPEN UND DIE HYPOTHALAMISCH-NEUROHYPOPHYSÄREN VERBINDUNGEN

Das Zwischenhirn-HHL-System wird, soweit wir bis jetzt erkennen können, überwiegend humoral beeinflusst. Änderungen des intravasculären, osmotischen Druckes wirken als adäquate Reize auf den Nucleus supraopticus (4, 5, 6) und wahrscheinlich auch auf den Nucleus paraventricularis. Überdies empfangen dieselben Kerne auch nervale Impulse, die z. T. der Peripherie, aber auch höheren cerebralen Zentren (psychische Einwirkung auf die Harnsekretion (4), Diuresehemmung durch Lärm, fremde Umgebung (7)) entstammen.

Bereits 1894 berichteten Ramon y Cajal über Nervenverbindungen, die zur Neurohypophyse ziehen (8). Er beschrieb einen Trakt markloser Fasern, als deren Ursprung spätere Untersucher (9, 10) z. T. die supraoptischen und paraventriculären Kerne nachweisen konnten. Der Faserzug ließ sich in den im Hypophysenstiel mehr dorsal gelegenen, ursprungsmäßig nicht geklärten, schmalen Tractus tuberohypophyseus und in den rostral gelegenen, wesentlich größeren Tractus supraopticohypophyseus (Tr. sup. hyp.) unterteilen (11). Es ist umstritten, ob es nach Durchtrennung dieser Nervenbahnen im Hypophysenstiel zur retrograden Degeneration in den Kernen kommt. Gagel, ein erfahrener Kenner der Neurohistologie, sah sie nicht (12, 13, 14) und spricht den darauf hindeutenden Befunden (15, 16, 17) eine ausreichende Beweiskraft ab.

Die scheinbar selbstverständliche Annahme einer ausschließlich nervalen Übermittlung der Impulse durch diese Faserzüge wurde in Erweiterung der Befunde Scharrers (Übersicht: 18), von Bargman und seinem Arbeitskreis in letzter Zeit erschüttert. Hormone der Neurohypophyse sind auch im Hypothalamus vorhanden. Dies war für das antidiuretische Prinzip bereits seit längerem bekannt (19, 20, 21, 22), ließ sich aber auch für Vasopressin und Oxytocin nachweisen (23, 24). Jedoch nur die Nuclei supraoptici und paraventriculares, sowie Tr.sup.hyp. enthalten die Hormone, Ausschließlich in denselben Hirngebieten und reichlich auch im HHL ist eine mit besonderer histologischer Färbung (Gomorisches Chromalaunhaematoxillin-Phloxin-Färbung) intensiv blauschwarz sich tingierende Anzahl von Granula nachweisbar (25, 26). Dieses sog. Neurosekret konnte durch einzelne organische Lösungsmittel von den wasserlöslichen Hormonen abgetrennt werden, war also mit ihnen nicht identisch (27). Es mußte aber irgendwie mit ihnen in Beziehung stehen, denn Rückgang des Hormongehaltes von Hypothalamus und Neurohypophyse (etwa durch Durst oder Injektion hypertonischer Kochsalzlösung) war stets von einem Rückgang des Neurosekrets begleitet (28, 29). Außerdem ließen Hormone und Neurosekret eine bestimmte Bewegungsrichtung erkennen. Bei durstenden Hunden (vermehrter Adiuretinverbrauch) nahmen beide früher und schneller im HHL als im Zwischenhirn ab (29). Nach Durchschneidung des Hypophysenstiels und Trinkenlassen der durstenden Tiere (verringertem Adiuretinverbrauch) stauten sich die Hormone und das Neurosekret im proximalen Stumpf des Traktes und in geringerem Maße auch in den Kernen, während der HHL daran arm wie in der Durstperiode blieb (30). Dieser experimentelle Unterbau stützte die neue Konzeption: Produktionsstätte der Hormone ist das Kernpaar Nucleus supraopticus und paraventricularis. Man sollte daher besser von Hypothalamus-Hormonen (31) sprechen und von den Kernen als endokriner "Zwischenhirndrüse" (32).

Die Hormone gelangen mit Neurosekret, das als eine den Ganglienzellen entstammende Trägersubstanz gedeutet wird, entlang des Traktes zum HHL. Diesem wird nur die Rolle eines Stapel- und Ausscheidungsorgans zugesprochen. Außer der neurosekretorischen Bahn sind jedoch weitere, nicht nach Gomori färbbare, marklose Fasern im Tr.sup.hyp. vorhanden. Darüber hinaus ist der gesamte Traktus tuberohypophyseus frei von Neurosekret (33). Diese marklosen Fasern könnten der Neurohypophyse nervale Impulse, etwa zur Ausschüttung der Hormone, zuleiten.

Die vorliegenden physiologischen Befunde lassen sich sowohl mit der älteren Annahme - nervale Leitung - als auch mit der modernen - neurosekretorische

Bahn - in Einklang bringen. Wurde bei Katzen (34) oder Affen (35) der Tr.sup.hyp. unter Schonung der Hypophyse experimentell bilateral unterbrochen, so trat ein meist vorübergehender Diabetes insipidus auf. Nach Durchtrennung in Höhe der medialen Eminenz war die Polyurie ausgeprägter als nach Durchschneidung weiter distal im Hypophysenstiel. Diese bei Affen beobachtete Stufung des Effektes erklärt vielleicht, warum Hypophysenstieldurchtrennung beim Menschen (36) nur einen geringen, manchmal sogar keinen polyurischen Effekt hat. Weniger konstant noch als diese auf einen Ausfall der Adiuretinsekretion hinweisenden Veränderungen waren Erscheinungen, die für einen Ausfall des die glatte Muskulatur beeinflussenden Oxytocins sprechen. Eine Übersicht läßt lediglich erkennen, daß ein Teil der Tiere mit durchschnittenem Tr.sup.hyp. bei der Geburt eine verlängerte Austreibungszeit hatte, gelegentlich auch seine Jungen tot zur Welt brachte (37).

Elektrische Reizung des Tr.sup.hyp. - erst seit kurzem mit besonderer Technik exakt durchführbar - führt zu Erscheinungen, die als Wirkung des Freiwerdens von Adiuretin und Oxytocin zu deuten sind: Hemmung der Wasserdürese, Ansteigen der Harnchloride, außerdem Auftreten einer antidiuretischen Substanz im Harn, geringe Blutdruckerhöhung, merkliches Anwachsen der intestinalen Peristaltik, sowie beim Kaninchen im Oestrus auch Zunahme der Uterusbewegungen (30, 38). Außerdem kommt es bei Reizung des vorderen Hypothalamus in der Nähe der supraoptischen Kerne bei laktierenden Schafen und Ziegen zu einer Austreibung der Milch (39). Dieser Effekt wird wahrscheinlich ebenfalls auf dem Wege über den Tr.sup.hyp. ausgelöst, denn dessen Reizung führt bei laktierenden Ratten zum Fließen der Milch (40), welche nach Unterbrechung des Traktes ausbleibt. Wie schon erwähnt, wird schließlich die Milchauspressung rein humoral bewirkt. Die ihrer motorischen Nerven beraubte Hälfte eines Kuheuters sezernierte nach Oxytocin genau so wie die unversehrte Hälfte (39, 41). Auch isolierte überlebende Kuheuter sezernierten sobald sie mit dem Blute einer vor der Schlachtung gemolkenen Kuh perfundiert wurden (42, 43).

Aus der Pathologie des hypothalamisch-neurohypophysären Systems ist für unsere Betrachtung die bekannte Tatsache wesentlich, daß ein Diabetes insipidus nicht allein bei der Destruktion des HHL, sondern auch von Gebieten im Hypothalamus auftritt (44, 45). Dies kann sowohl durch die Annahme einer nervalen Beeinflussung als auch durch die der neurosekretorischen Bahn erklärt werden. Doch nicht alle Fälle von Diabetes insipidus haben anatomisch faßbare Veränderungen. Vereinzelt waren die in Frage kommenden Gebiete trotz

genauester Untersuchung völlig unversehrt (46). Hier gilt es zu klären: Können permanente funktionelle Einflüsse zu einer derart kompletten Hemmung des Systems führen, oder vermag auch eine anderweitige Störung (z.B. der Niere) das Bild des echten Diabetes insipidus hervorzurufen? Vielleicht hilft die Beobachtung weiter, daß manche Kranke nach Pitressin nicht mit der sonst üblichen Minderung der Harnflut reagieren (47). Zu denken geben auch Fälle mit völliger Zerstörung der Nuclei supraoptici und Infundibulargegend, die bei Lebzeiten auch bei genauer klinischer Kontrolle keine Störung des Wasserhaushaltes erkennen ließen (12, 3). Wenn diese Beobachtung durch anderweitige Bestätigung gesichert wird, stellt sie ein wesentliches klinisches Argument gegen die Theorie von der neurosekretorischen Bahn dar.

C. DAS HYPOPHYSENHINTERLAPPEN-SYSTEM UND SEINE BEZIEHUNG ZUR NEBENNIERENRINDE UND DEM AUTONOMEN NERVENSYSTEM

Das Zwischenhirn-HHL-System steht vor allem zur Nebennierenrinde (NNR) in korrelativer Beziehung. Chronische Verabfolgung von DOC an Hunde führt zu Polyurie und Polydipsie, also zu einem dem Diabetes insipidus ähnlichen Zustand (48, 49, 50). Sowohl die Mineralocorticoide, als auch das anti-diuretische HHL-Prinzip, greifen an den Nieren an. Durch Steuerung der tubulären Rückresorption bewirken die NNR-Hormone eine Kochsalzretention, dagegen Adiuretin (Vasopressin) unter Wasserretention eine vermehrte NaCl-Ausscheidung. Diesen Antagonismus müssen wir im tätigen Organismus im Sinne der Dämpfung und Eindämmung einer überschießenden Wirkung des einen Partners durch den anderen verstehen. Stärkeres Hervortreten des einen ruft den anderen Partner auf den Plan: Durch höhere Pitressindosen (100 und 400 mE) kam es bei den Ratten unabhängig von der Stress-Wirkung der Injektion als Ausdruck vermehrter NNR-Tätigkeit zu einem dosisproportionalen Ascorbinsäureschwund der Rinde (51).

Fehlt ein Gegenspieler, überwiegt der andere: Epinephrektomierte Hündinnen reagierten auf Adiuretin empfindlicher als intakte (52, 53). Beim Wegfall beider Partner ist die Störung wieder geringer. Bei Katzen mit Diabetes insipidus ging nach Entfernung der Nebenniere der Flüssigkeitswechsel beträchtlich zurück (54).

Nach Epinephrektomie tritt im Blut und im Urin vermehrt eine antidiuretische Substanz auf (Katze 55, Ratte 56, 57) vom Typ des Adiuretins (58), im HHL

war 80 Stunden später eine Verringerung des Neurosekretes färbereichs faßbar (59, 60). Ob es sich bei der antidiuretischen Substanz tatsächlich um ein Inkret des Hypothalamus-HHL-Systems handelt, wird allerdings von anderer Seite bezweifelt, denn die Substanz verhielt sich z.T. anders als das Hormon (30) und war außerdem nach Hypophysektomie im Serum zwar verringert, aber immer noch nachweisbar (61). Letzteres könnte mit einer direkten Absonderung vom Hypothalamus zusammenhängen. Eigenartigerweise nahm nach einer anschließenden Epinephrektomie die antidiuretische Aktivität wieder beträchtlich zu (62).

Neben DOC bewirkt auch Cortison bei Hunden und Ratten eine Polyurie (63). Diese ist jedoch auf anderem Wege ausgelöst. Während die Wirksamkeit von Pitressin bei Ratten durch DOC - entsprechend dem Antagonismus - herabgesetzt wurde, wurde sie durch Cortison erhöht. Dessen Wirkung dürfte außer auf das Endorgan auf die Hypophyse erfolgen, wo es die Abgabe des antidiuretischen Prinzips inhibiert. Es scheint, ähnlich wie den Vorderlappen (Vogt S. 22 (64)), auch den Hinterlappen zu hemmen. Möglicherweise hängt mit dieser verschiedenartigen Wirksamkeit der Mineralo- und Glucocorticoide das Verhalten der Ratten-NNR nach Verabfolgung einer 2-2.5 %igen NaCl-Lösung zusammen. Danach war die Zona glomerulosa, die wir als Bildungsstätte der Mineralocorticoide ansehen, mit einem Kernvolumenrückgang von 6% etwas verschmälert, in der Zona fasciculata dagegen hatte das Kernvolumen um 27 % zugenommen (59, 60).

Weiterhin ist das Zwischen-HHL-System eng mit dem Parasympathicus verbunden. Die Synapsen an den supraoptischen Kernen haben cholinergische Mittler. Bei Hunden führt die Injektion von 2-4 g Acetylcholin in die Kerne zur Freisetzung des antidiuretischen Prinzips (65) und die intranucleäre Injektion von Diisopropylfluorophosphat (Inhibitor der Cholinesterase) nach anfänglicher, starker Reduzierung des Harnflusses zur 4-10 tägigen Polyurie (66). Ähnlich wie die Abgabe von Nebennierenmarkhormon nach elektrischer Reizung des sympathischen Splanchnicus erfolgt die von HHL-Hormonen nach Reizung des zentralen Vagusstumpfes (67, 68). Es ist spekulativ wohl nicht zu weit gegangen, aufgrund der im letzten Absatz gebrachten Befunde, das HHL-System als den humoralen Exponenten des Parasympathicus anzusprechen (64), ähnlich wie das Nebennierenmark Exponent des sympathischen Systems ist. Die tubuläre Wasserrückresorption durch Adiuretin fügt sich passend als Einbehaltungsmaßnahme notwendiger Körperflüssigkeit in den Rahmen der parasympathischen Sparsfunktion ein, während der muskelkontrahierende Effekt des Oxytocins unter

der Geburt und bei der Milchausstossung (69) den parasymphatischen Entleerungskontraktionen von Blase und Mastdarm in Parallele gesetzt werden kann.

D. FUNKTIONELLE BEZIEHUNG VON HYPOPHYSENVORDERLAPPEN ZUM HINTERLAPPEN

Pitressin steigerte bei epinephrektomierten Ratten die ACTH-Sekretion beträchtlich (70), Hinterlappenextrakt stimulierte am isolierten Ratten-Hypophysenvorderlappen (HVL) die ACTH-Sekretion, am meisten ein wenig gereinigtes Vasopressinpräparat. Von ihm ließ sich die sekretionswirksame Substanz durch Papierchromatographie von dem Vasopressin selbst isolieren (71). Unabhängig davon wurde auch von morphologischer Seite an eine Beziehung der ACTH-Absonderung zur Neurosekretion des HHL gedacht (72). Für die Abgabe des antidiuretischen Prinzips des HHL wurde die Reizung sog. Osmorezeptoren im Stromgebiet der Carotis interna verantwortlich gemacht (73). Wie schon unter Abschnitt B erwähnt, reagieren die Nuclei supraoptici und paraventricularis jedoch sehr wahrscheinlich ebenfalls auf osmotische Reize. Man kann daher bei der engen funktionellen Verflechtung dieser Kerne mit dem HHL nur in beschränktem Maße von einer nervalen Erregungsübermittlung sprechen.

Wir haben bei keiner anderen Drüse einen Anhalt, daß hormonal beeinflusste Prozesse rückwirkend durch nervale Impulse wiederum auf die Hormonproduktion Einfluß haben. Das Nebennierenmark und evtl. der HHL machen hier eine Ausnahme, was bei ihrer engen phylogenetischen Verwandtschaft mit dem Nervengewebe nicht wunder nimmt. Für das Nervensystem ist ja die afferente "Rückmeldung" zwecks Korrektur eines durch efferente Impulse ausgelösten Effekts bekannt (74). Für die übrigen Drüsen existiert eine nerval regulative Kontrolle der geweblichen Auswirkungen der Hormone nicht.

E. ABBAU UND AUSSCHIEDUNG DES VASOPRESSINS IM ORGANISMUS

Das Schicksal des Vasopressins im Organismus wurde meist anhand des Verhaltens der antidiuretischen Wirkung, welche dem Vasopressin zukommt, von Heller und Urban (75) vor kurzem näher studiert. Sie stellten fest: Das Hormon wird von Blut und von Lebergewebe sehr rasch durch reversible Adsorption

inaktiviert, und zwar verhalten sich die adsorbierenden Fähigkeiten der einzelnen untersuchten Gewebe, bezogen auf diejenige des Blutes = 1, von Muskel, Gehirn, Niere und Leber wie 2:5:8:58. Die adsorbierende Fähigkeit der Leber ist also außerordentlich hoch. Das adsorbierende Prinzip geht in die zellfreien Extrakte über und ist an Tierkohle adsorbierbar. Es büßt seine adsorbierende Fähigkeit durch Erhitzen ein und bereits adsorbiertes Hormon wird dabei in aktiver Form wieder freigesetzt. Wird das adsorbierte Hormon aber längere Zeit im Blut oder in einem Leberextrakt belassen, so ist die nach einigen Stunden reaktivierbare Hormonmenge nur noch verschwindend gering.

Aus diesem Grund nimmt man noch einen zweiten Mechanismus der Inaktivierung an, nämlich eine irreversible Zerstörung durch ein Ferment. Dieses Ferment wird beim Erhitzen auf 65°C schon nach 20 Minuten unwirksam. 1956 berichtete Hawker (81), daß Vasopressin und Oxytocin durch homogenisiertes menschliches Placentargewebe inaktiviert werden und zwar allem Anschein nach auf enzymatischem Wege (82). Untersuchungen an Placentazellen auf den Gehalt ihrer einzelnen Bestandteile an Enzyme, die Vasopressin und Oxytocin inaktivieren können, ergaben, daß das Oxytocin spaltende Ferment vorwiegend in der löslichen Fraktion vorhanden ist, während das Vasopressin inaktivierende Enzym vor allem in den Mitochondrien und Mikrosomen gefunden wird (81, 82). Das pH-Optimum für die Aktivität beider Fermente liegt bei pH 7,5. Dieser Wert wurde bestimmt durch Messungen an Gewebshomogenaten von Placentargewebe.

Daß es sich bei der Vasopressinase und Oxytocinase um zwei verschiedene Fermente handelt, die sich durch eine Reihe von Besonderheiten voneinander unterscheiden, ist noch immer umstritten. Werle und Kalvelage (79), sowie Hooper u. a. sind der Meinung, daß ihre Versuche mit den verschiedensten Hemmstoffen, sowie die Beobachtung der Stabilität der Fermente in den Extrakten genügende Hinweise für das getrennte Vorhandensein zweier Enzymsysteme liefern. Beide Fermentsysteme werden durch Cu-Ionen inaktiviert, die Oxytocinase zusätzlich noch durch Ag- und Zn-Ionen. Teträthylfluorphosphat (TEPP) und Diisopropylfluorphosphat (DFP) hemmen die Oxytocinase fast vollkommen, während die Vasopressinase durch diese beiden Stoffe fast unbeeinflusst bleibt. Hooper schließt aus diesem Verhalten, daß die Oxytocinase wahrscheinlich eine *Esterase* mit Peptidaseaktivität ist, während die Vasopressinase vermutlich eine reine *Peptidase* darstellt.

Auch Äthylendiamintetraacetat (EDTA) zeigt keinen Einfluß auf die Aktivität der Vasopressinase, inaktiviert aber andererseits die Plasma-Oxytocinase

von Schwangeren (Werle). Hinzu kommt die Beobachtung, daß die Vasopressinase aus Kuheuterextrakten wesentlich stabiler als die Oxytocinase ist. Auch Ginsburg (83) ist, gestützt auf seine Versuche an Ratten, von dem Vorhandensein zweier getrennter Fermentsysteme überzeugt. Er entfernte den Tieren die Nebennieren und stellte fest, daß nach dem Eingriff die Geschwindigkeit, mit der das Vasopressin aus dem Blut eliminiert wird, stark herabgesetzt ist. Selbst die zusätzliche Entfernung der Nieren bringt in diesem Zustand keinen nennenswerten Effekt mehr auf den Blutspiegel des Vasopressins hervor. Eine Nebennieren-Insuffizienz muß also in irgendeiner Weise die Aufnahme von Vasopressin durch die Niere beeinträchtigen. Tatsächlich scheint sie diese völlig aufzuheben. Im Gegensatz dazu stehen die Beobachtungen, die man an Tieren unter etwa denselben Versuchsbedingungen machte, diesmal unter Berücksichtigung des Oxytocinspiegels im Blut. Zwei Tage nach dem Eingriff zeigte sich keinerlei Einschränkung in der Fähigkeit des Organismus das Oxytocin mit einer bestimmten Geschwindigkeit aus dem Blut zu entfernen. Anscheinend können die Nieren adrenaletomierter Tiere ohne weiteres das Oxytocin aufnehmen, nicht dagegen das Vasopressin.

Stoklaks, Wintersberger und Croxatto (83, 84) sind der Meinung, daß Vasopressin und Oxytocin von ein und demselben Ferment inaktiviert werden. Sie fanden bei ihren Versuchen mit gereinigter Oxytocinase aus Retroplacentarserum, daß dieses Ferment beide Peptidhormone, das Oxytocin wie das Vasopressin, in praktisch gleicher Geschwindigkeit abzubauen vermag.

Tuppy (85, 86, 87) ist der Ansicht, daß es sich bei der Vasopressinase um ein Ferment handelt, das aus mehreren Komponenten zusammengesetzt ist, deren eine unter der Schwangerschaft vermehrt im Blutserum gefunden wird. Er folgert daraus, daß dann die übrigen Komponenten eine solche Spezifität besitzen müssen, die es ihnen nur erlaubt das Vasopressin und nicht das Oxytocin anzugreifen. An dieser Stelle erhebt sich die Frage nach dem Angriffspunkt der Fermente bzw. der Fermentkomponenten. Mit Hilfe der Papierchromatographie stellte Tuppy fest, daß die Oxytocinase des Schwangerenserums die Peptidbindung des Oxytocinmoleküls zwischen dem Cystin- und Tyrosinrest spaltet. Durch nachfolgende Oxydation mit Ameisensäure entsteht freie Cystinsäure und ein Polypeptid, das aus Cystin-, Asparagin- und Glutaminsäure, sowie Glycin, Tyrosin, Prolin, Leucin und Isoleucin besteht. Der Angriffspunkt am Vasopressin muß an einer Stelle des Moleküls zu finden sein, die sich von der entsprechenden Stelle des Oxytocinmoleküls unterscheidet. Ein solcher Ort verminderter Widerstandsfähigkeit könnte z.B. die Arginin-Glycin-Bindung sein.

Von diesen Bindungen weiß man, daß sie durch Trypsin aufgespalten werden. Oxytocin dagegen erweist sich Trypsin gegenüber unempfindlich. Es ist gut möglich, daß Plasmin oder Thrombin, die ähnlich proteolytische Fähigkeit besitzen wie das Trypsin, in gleicher Weise auf diese Bindungen einwirken.

F. AUFGABENSTELLUNG, METHODIK UND EIGENE KASUISTIK

Der Zweck unserer Untersuchungen war es, die Inaktivierungsfähigkeit menschlichen Serums für Vasopressin in Abhängigkeit von der Zeit im Serum Gesunder und Schwangerer festzustellen.

Es wurde Blut bei gesunden Männern und Frauen, sowie bei Graviden in verschiedenen Schwangerschaftsmonaten und von Wöchnerinnen entnommen, nach dem Gerinnen sofort zentrifugiert und bearbeitet bzw. maximal für 2-3 Tage im Kühlschrank aufbewahrt.

Als Testobjekt verwendeten wir Ratten, da diese erfahrungsgemäß am besten auf Vasopressin (SS) ansprechen. Hunde erwiesen sich für unsere Zwecke als ungeeignet. Die Ratten hatten ein durchschnittliches Gewicht von 220-320 g und waren beiderlei Geschlechts. Zur Narkose verwendeten wir Urethan in der Konzentration 0,6 g/100 g Körpergewicht, das subcutan in die Bauchhaut injiziert wurde. Eine ausreichende Narkosetiefe trat nach 1-2 Stunden ein und hielt meist mehrere Stunden vor. Nach Eintritt der Narkose wurden die A. carotis und V. femoralis bzw. die V. jugularis, wenn Schwierigkeiten auftauchten, freigelegt und in beide Mikrokanülen eingeführt. Die Kanüle in der V. femoralis diente der Einspritzung unserer Ansätze, die Carotiskanüle dem Anschluß an das Ludwig'sche Quecksilbermanometer. Zur Eichung spritzten wir den Ratten 0,02 IE Vasopressin und stellten dabei eine arterielle Blutdruckzunahme um 30-40 mm Hg für etwa 20 Minuten fest.

Um die Koagulation des Blutes der Ratte zu verhindern, verabreichten wir während der ganzen Versuchsdauer im Abstand von 30 Minuten 0,2 ml eines Heparinpräparates. Bei unruhiger Atmung wurden Lobelin und Coramin in stark verdünnten Lösungen gegeben.

Wie schon oben erwähnt, benutzten wir zur Blutdruckmessung das Ludwig'sche Quecksilbermanometer, dessen Ausschläge auf einer beruhten, rotierenden

,Trommel (Kymograph) registriert wurden. Der durchschnittliche arterielle Blutdruck lag vor Einspritzung der Ansätze zwischen 35 und 45 mm Hg.

Als Ansätze verwendeten wir:

1. Physiologische NaCl-Lösung zur Kontrolle.
2. Eine Verdünnung von Humanserum mit physiologischer NaCl-Lösung im Verhältnis 1:10, ebenfalls als Kontrolle.
3. Vasopressinlösung · 1 ml Tonephin "Bayer" enthaltend 5 IE Vasopressin; davon wurden 0,2 ml mit 9,8 ml physiologischer NaCl-Lösung verdünnt.
4. 1 ml Serum, 1 IE Vasopressin (0,2 ml) und 8,8 ml physiologische NaCl-Lösung.
5. 1 ml Serum plus 2-6 IE Vasopressin und 8,6-7,8 ml physiologische NaCl-Lösung bei Schwangeren.

Alle Ansätze wurden zwischen 0-2 Stunden im Brutschrank bei 37°C aufbewahrt. Die Einspritzung der Ansätze erfolgte in der obengenannten Reihenfolge sofort hintereinander und im Abstand von 30-120 Minuten. Bei der Wiederholung einer Versuchsreihe bei ein und demselben Tier war eine Erholungspause von 1/2 - 1 Stunde notwendig. In dieser Zeit wurden zentrale Analeptica (Cardiazol, Lobelin, Coramin) verabreicht.

G. ERGEBNISSE

Für unsere Messungen verwendeten wir insgesamt etwa 50 verschiedene menschliche Blutsera und zwar von Gesunden, Schwangeren und Wöchnerinnen. Ca. 200 Ratten dienten uns als Testobjekt, von denen bei der Vorbereitung 30 % ad exitum kamen oder sich als für das Experiment ungeeignet erwiesen.

Bei gesunden Menschen sahen wir, daß innerhalb von 2 Stunden bei beiden Geschlechtern etwa 70 - 80% des eingesetzten Vasopressins inaktiviert wurden (siehe Kurve 1 und 1b). Bei sofortiger Verabreichung von Serum-Vasopressin zeigte sich ein Abbau von 20-30%. Nach 1/2 Stunde etwa 55-65%, nach 1 Stunde etwa 65-75% und nach 2 Stunden findet sich nur noch 20 % der eingesetzten Vasopressinmenge aktiv im Serum.

Das Serum von Schwangeren wies eine erhöhte Vasopressinasenaktivität auf.

Wir stellten fest, daß die Abbaufähigkeit des Serums für Vasopressin mit der Zahl der Schwangerschaftsmonate zunimmt und zwar zuerst langsam, um vom 5.-7. Monat stark zuzunehmen und im 9. und 10. Monat ein Maximum zu erreichen. Schon wenige Tage post partum fällt die Serumaktivität der Vasopressinase auf Normalwerte ab, die etwa am 10. Tag p.p erreicht werden (siehe Kurve 2, 2a u. 2b). Diese Ergebnisse stimmen in allen wesentlichen Punkten mit denen von Vorherr und Friedberg überein. Diese Autoren bestimmten den in ihren Versuchsansätzen gemessenen Vasopressinabbau anhand von quantitativen Diureseversuchen.

Im einzelnen wurde festgestellt Unter unseren Versuchsbedingungen werden im 2. und 3. Schwangerschaftsmonat 2 IE Vasopressin zu 85 % innerhalb von 2 Stunden abgebaut, im 4. und 5. Monat werden bis zu 90% von 2 IE und im 6. und 7. Monat sogar 3 IE zu 90% abgebaut. Im 8. Monat werden 3 IE sogar in 1 Stunde vollkommen inaktiviert! Im 9. und 10. Monat werden in 1 Stunde bis zu 6 IE restlos abgebaut.

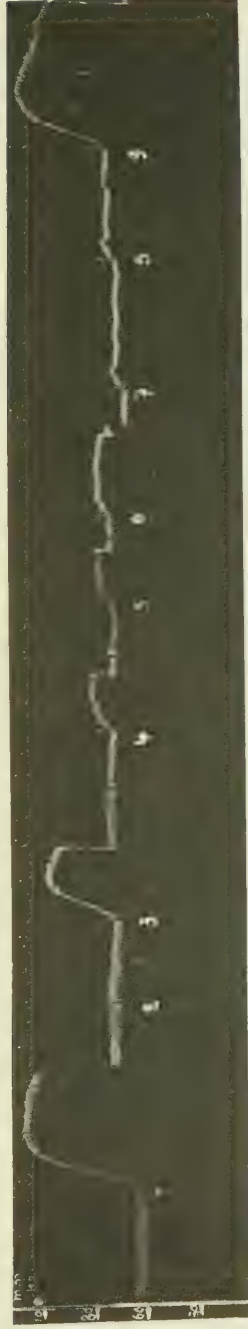
Die Serumaktivität am 1. Tag post partum verhält sich etwa wie die von Mens IX und X. 10 Tage post partum ist sie zur Norm zurückgekehrt.

Im frischen Nabelschnurblut stellten wir keine erhöhte Abbaufähigkeit für Vasopressin fest, die gefundenen Werte entsprachen denen von Nichtschwangeren.

Da der Blutserumspiegel von Vasopressin und Oxytocin mit der Zahl der Schwangerschaftsmonate ungefähr parallel zueinander ansteigt, erhob sich die Frage, ob nicht die Vasopressinase und die Oxytocinase identisch oder zumindest nahe miteinander verwandt sind. Da Oxytocinase durch p-Chlormercuribenzoat und Tylon B gehemmt wird, haben wir versucht, die Vasopressinase mit diesen Verbindungen zu blockieren. Dabei zeigte das p-Chlormercuribenzoat in zwei Fällen eine erhebliche Hemmung der Vasopressinase. Von Tylon B und p-Chlormercuribenzoat verwendeten wir jeweils 1/1000 molare Lösungen, von denen wir je 1 ml dem Serum zusetzten. In keinem der Fälle konnten wir eine Hemmung durch Tylon B feststellen und so bleibt auch weiterhin die Frage offen, ob es sich bei den die HHL-Hormone inaktivierenden Prinzipien um ein und dasselbe Ferment handelt oder nicht.

Abbildung 1

Abbau von Vasopressin im Serum von Gesunden.



Ratte ♂, 275 g; Urethan-Narkose; Carotis-Druck Ludwig'sches Quecksilbermanometer.

I.v. Injektionen des Ansatzes von 1 ml Serum + 1 IE Vasopressin bei:

- 1) 0,02 IE Vasopressin. 2) 0,2 ml Serum. 3) 0,2 ml Ansatz bei 0 Min. 4) 0,2 ml Ansatz nach 15 Min. Inkubation. 5) 0,2 ml Ansatz nach 30 Min. Inkubation. 6) 0,2 ml Ansatz nach 60 Min. Inkubation. 7) 0,2 ml Ansatz nach 120 Min. Inkubation. 8) wie bei 7).
- 9) 0,02 IE Vasopressin.

Abbildung 1 a

Abbau von Vasopressin im Serum von Schwangeren Mens. X.

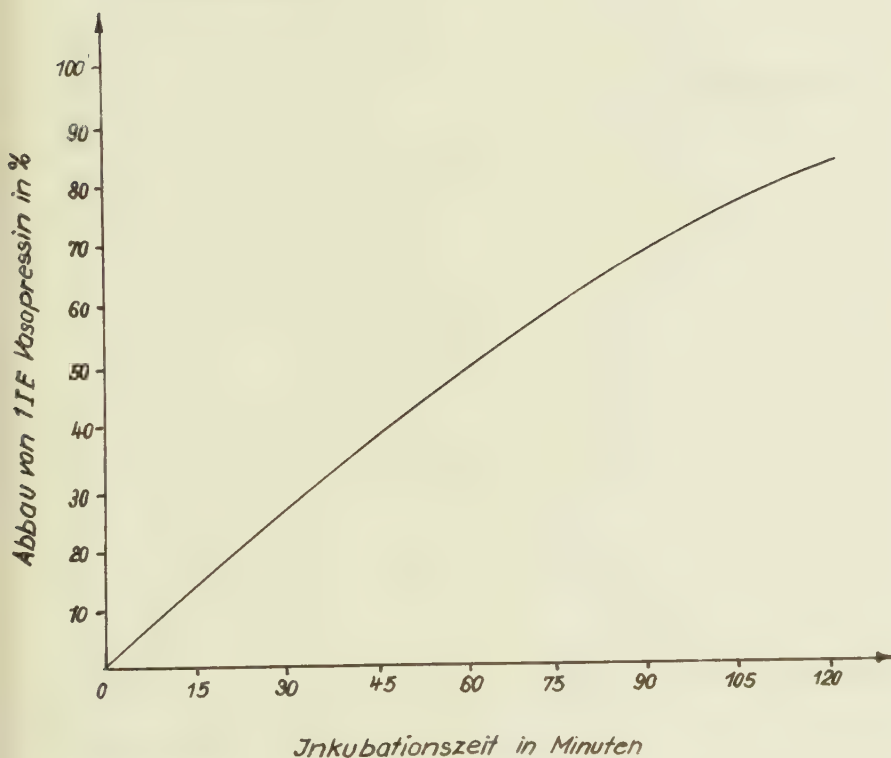


Ratte ♂, 260 g. Vorbemerkung wie Bei Abb. 1.

I.v. Injektionen bei:

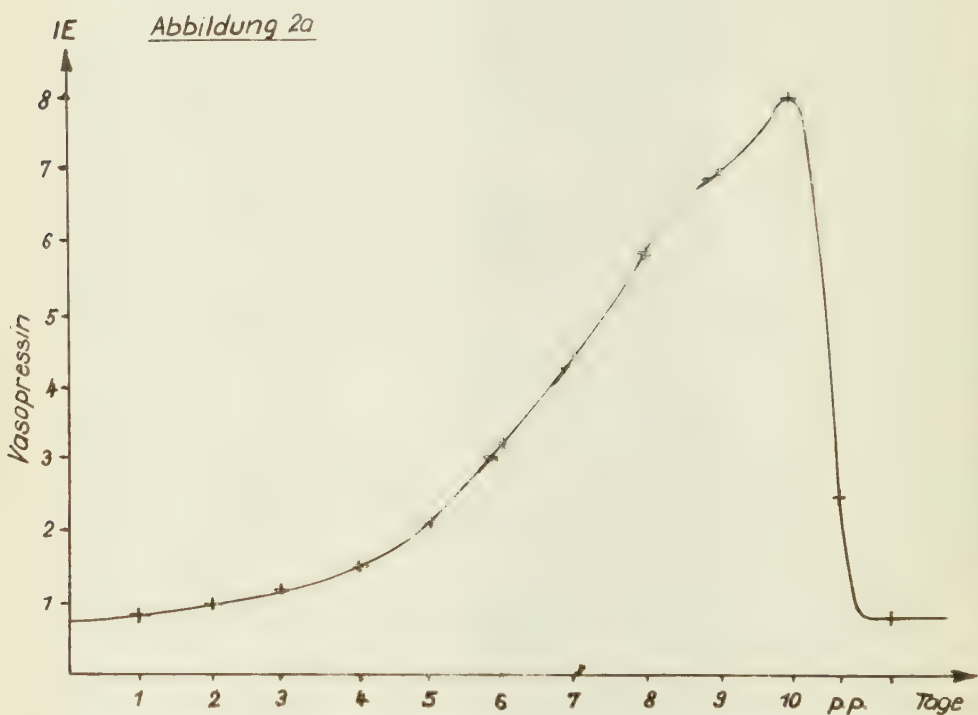
- 1) 0,02 IE Vasopressin. 2) 0,2 ml vom Ansatz: 1 ml Serum + 2 IE Vasopressin nach 60 Min. Inkubation. 3) 0,2 ml vom Ansatz: 1ml Serum + 4 IE Vasopressin nach 60 Min. Inkubation. 4) 0,2 ml vom Ansatz: 1 ml Serum + 6 IE Vasopressin nach 60 Min. Inkubation. 5) 0,2 ml vom Ansatz wie bei 3). 6) 0,2 ml vom Ansatz wie bei 4). 7) 0,2 ml wie bei 4) jedoch nach 120 Min. Inkubation.

Abbildung 2



Zeitpunkt des Vasopressinabbaus im Serum von Gesunden

Versuchsanordnung siehe Text Seite 11 u. 12

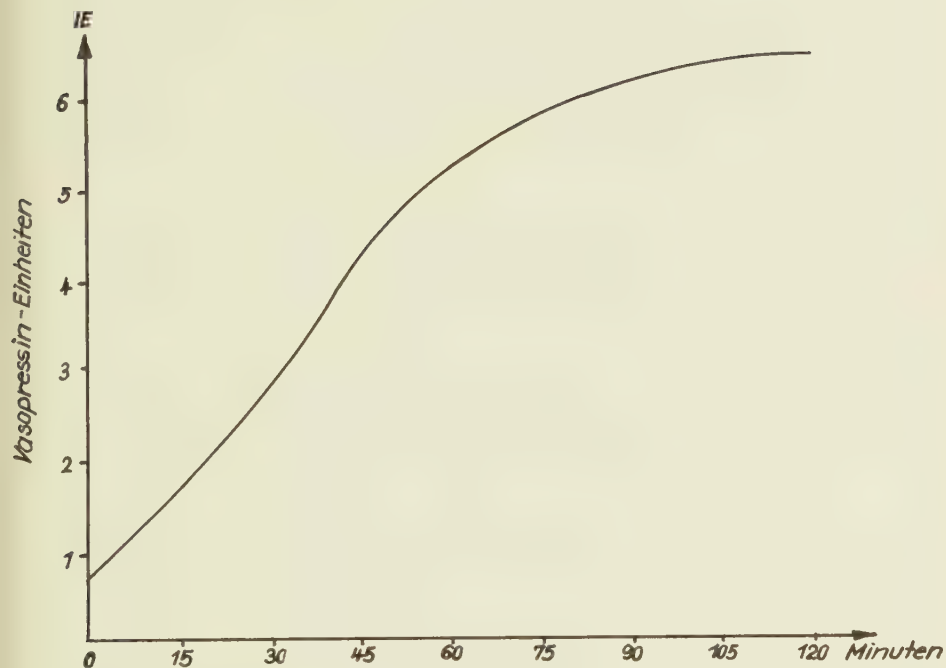


Schwangerschaftsmonate und Wochenbett

*Vasopressinase - Aktivität im Verlauf der Schwangerschaft
und des Wochenbetts*

Versuchsanordnung s. Text Seite 11 u. 12

Abbildung 2b



Vasopressin durch Serum Mens X

Zeitkurve (Ausführung siehe Text Seite 11 u. 12)

H. ZUSAMMENFASSUNG

Anhand einer größeren Anzahl menschlicher Blutsera beiderlei Geschlechts von Gesunden, Graviden in verschiedenen Schwangerschaftsmonaten und von Wöchnerinnen haben wir die Abbaugeschwindigkeit des Vasopressins im Blutserum durch körpereigene Vasopressinase bei Körpertemperatur bestimmt. Als **Testtiere** dienten uns Ratten. Der arterielle Blutdruckanstieg unter der Einwirkung des Vasopressins diente als Maß für den Vasopressinabbau. Es wurde also das nach gemessener Versuchsdauer in den Ansätzen noch vorhandene Vasopressin bestimmt.

1. Serum gesunder Menschen hat die Fähigkeit innerhalb von 2 Stunden bei 37° 1 Internationale Einheit (IE) Vasopressin zu 70-80% abzubauen. Dabei ist es gleichgültig, ob das Serum von weiblichen oder männlichen Individuen stammt.
2. Während der Schwangerschaft ist die Vasopressinaseaktivität erhöht und zwar nimmt sie mit der Zahl der Schwangerschaftsmonate zu. Die Fermentaktivität ist in den ersten Monaten der Schwangerschaft mäßig, ab dem 6. Monat erheblich vermehrt.
3. Durch Serum der beiden letzten Schwangerschaftsmonate werden innerhalb von einer Stunde mindestens 4 IE-Vasopressin von 1 ml Serum vollkommen abgebaut.
4. Post partum **bleibt** zunächst die starke Abbaufähigkeit des Serums für Vasopressin erhalten, fällt dann aber innerhalb von 12-14 Tagen bis zur Norm ab.
5. Frisches Nabelschnurblut verhält sich gegenüber Vasopressin wie Sera Nichtschwangerer.
6. In zwei Fällen sahen wir eine Hemmung der Vasopressinase durch p-Chlormercuribenzoat, nicht dagegen durch Trilon B, danach dürfte es sich bei der Vasopressinase um ein SH-Gruppen-Enzym handeln, das keines metallischen Co-Faktors bedarf.

L I T E R A T U R

1. Excepta Sandoz, Januar 1958 (Synthetisches Oxytocin).
2. Du Vigneaud, V., Reßler, C., Swan, J.M., Roberts, D.W., Katsoyannis, P.G. und Gordon, S.: J.Amer.Chem.Soc. 75, 4879, (1953).
3. Du Vigneaud, B., Reßler, C., Tripett, S.: J.Biol.Chem. (Baltimore) 205, 944, (1953).
4. Verney, E.B.: Lancet II, (1946).
5. u. Verney, E.B.: Brit.med.J. 2, 119, (1948).
7. Mirsky, I.A., Stein, M. und Paulish, G.: Endocrinology 54, 491, (1954).
8. Roman y Cajal: Ann.Soc.exper.Hist.Nat.3, 1, (1894).
9. Greving, E.: Dtsch.Z.Nervenheilk.89, 179, (1926).
10. Pines, J.L.: Z.ges.Neurol.Psychiat. 100, 123, (1925).
11. Fischer, C., Ingram, Hare und Ranson, S.W.: Anat. Rec.63, 29, (1935).
12. Gagel, O.: Vegetatives System in Handbuch inn.Med.IV. Aufl.Bd. V/1, 453, (1953), Berlin.
13. Moore, C.R. und McGee, L.C.: Amer.J.Physiol. 87, 436, (1928).
14. Porter, R.W.: Amer.J.Physiol. 169, (1952); 172, 515 (1953).
15. Heimbecker, P. und White, A.L.: Amer.J.Physiol. 133, 582, (1941).
16. O'Connor: Quart.J.exper.Physiol. 31, 393, (1931).
17. Rasmussen, A.T.: Res.Publ.Ass.nerv.ment. Dis. 20, 245, (1940).
18. Scharrer, B.: Hormones in Insects, in Pincus und Thimann. The Hormones I. Acad.Press. New York (1948).
19. Melli, G.: Bull. Schweiz.Akad.Med. 5, 34, (1949).
20. Melville, E.V. und Hare, K.: Endocrinology 36, 323, (1945).
21. Sato, G.: Arch. exper.Path. u. Pharmakol. 131, 45, (1928).
22. Trendelenburg, P.: Klin. Wochschr. (1928), 1676.

23. Hild, W. und Zetler, G.: Dtsch.Z.Nervenheilk. 167, 205, (1952).
24. Hild, W. und Zetler, G.: Arch. exp.path.u.Pharmakol. 213, 139, (1951).
25. Bargmann, W.: Z.f.Zellforschg. 34, 610, (1949).
26. Bargmann, W.: Klin.Wochschr. (1949), 617.
27. Zetler, G.: Arch.exper.Path.u.Pharmakol. 218, 118 (1953).
28. Ortman, R.: Z.f.Zellforschg. 36, 92, (1951).
29. Zetler, G.: Arch.exper.Path.u.Pharmakol. 216, 193, (1952).
30. Heller, R.: Ciba Found. 4, 463, (1952).
31. Bargmann, W.: Med.Wochschr.(Stuttgart) (1951), 466.
32. Scharrer, E.: Z.f.Zellforschg. 37, 196, (1952).
33. Bargmann, W.: Geburtsh.u.Frauenhl. 13, 193, (1953).
34. Fisher, C., Ingarn, W.R. und Ranson, S.W.: Diabetes insipidus, Edward Bras, Inc. Michigan (1938).
35. Magoun, H.W., Fisher, C. und Ranson, S.W.: Endocrinology 25, 161, (1939).
36. Dandy, W.E.: J.A.M.A. (1940), 312.
37. Harris, G.W.: Brit.med.J. (1948), 399; (1951), 559 und 627.
38. Harris, G.W.: J.Physiol.107, 430 u. 436, (1948).
39. Anderson: Acta Physiol. (Scand.) 23, 24, (1951).
40. Cross, B.A. und Harris, G.W.: Nature (Lond.) 166, 994, (1950).
41. Ely und Petersen: J.Dairy Sci. 24, 211, (1941).
42. Cross, B.A.: Nature (Lond.) 166, 612, (1950).
43. Petersen und Ludwick: Federation Proc.1, 60, (1942).
44. Jores: in Handb.inn.Med. 4. Aufl. Bd. VII. 76 ff. Berlin-Göttingen-Heidelberg (1955).
45. Marx: Innere Sekretion in Handb.inn.Med. 2. Aufl.Bad.VI/1, 435, (1941), Berlin.

46. Brouwer, B.: *Physiol.en Neur.* VII, 216, (1939).
47. Williams: *Pituitary in Textbook of Endocrinology* S. 71.
48. Kuschinski, G.: *Arch.exper.Path.u.Pharmakol.* 170, 510, (1933).
49. Moehlig, R.C. und Jaffe, L.: *J.Lab.clin.Med.* 27, 1009, (1942).
50. Winter, C.A. und Ingram, W.R.: *Amer.J.Physiol.* 139, 710, (1942)..
51. Nagareda, C.S. und Gaunt, R.: *Zit. nach Gaunt.. Prog.Horm.Res.* 6, 247, (1951).
52. Birnie, J.H., Eversole, W.J., Gaunt, R. und Boss, W.R.: *Endocrinology* 47, 1, (1950).
53. Li Roll, Melean, Ray und Pearson: *J.clin.Endocrinology et Med.* 15, 1228, (1955).
54. Winter, C.A. und Ingram, W.R. und Gross, E.G.: *Amer.J.Physiol.* 127, 64, (1939).
55. Martin, S.J., Herrlich, H.C. und Fazekes, J.F.: *Amer.J.Physiol.* 127, 51, (1939).
56. Birnie, J.H., Eversole, W.G. und Gaunt, R.: *Proc.soc.exper.Biol. et Med.* 70, 83, (1949).
57. Hoffmann-Credner, D.: *Arch.int.Pharmacodynamie* 91, 241, (1952).
58. Lloyd: *Rec.Prog.Horm.Res.* 5, 302, (1950).
59. Eichner: *Z.f.Zellforschg.* 37, 406, (1952).
60. Eichner: *Z.f.Zellforschg.* 38, 488, (1953).
61. Mirsky, I.A. Stein, M. und Paulish, G.: *Endocrinology* 55, 28 (1954).
62. Mirsky, I.A., Stein, M. und Paulish, G.: *Endocrinology* 54, 691, (1954).
63. Winter, C.A.: *Ciba Found.* 4, 499, (1952).
64. Vogt, H.: *Die inkretor.Regulationen u. ihre Störungen* (1956), 22.
65. Pickford, M.: *J.Physiol.* 106, 264, (1947).
66. Duke, H.N., Pickford, M. und Watt, I.A.: *J.Physiol.* 11, 81, (1950).

67. Chang, Chia, K.P., Hsu, C.H. und Lim, R.K.S.: J. Physiol. 90, 87, (1937).
68. Chang, Lim, R.K.S., Wang und Wund: Chines. J. Physiol. 13, 269, (1938).
69. Cross, B.A.: J. Endocrinology 9, 9, (1953).
70. Sayers, Burks: J. Clin. Endocrinology and Med. 15, 810, (1955).
71. Saffran, M., Schally, A.V. und Benfey, B.G.: J. Clin. Endocrinology and Med. 15, (1955); Endocrinology 57, 441, (1955).
72. Scharrer, E.: Rec. Prog. Horm. Res. 10, 183, (1954).
73. Verney, E.B.: Lancet II, 739 u. 781, (1946); Brit. med. J. 2, (1954).
74. Jung, R.: Allgem. Neurophysiol. in Handb. inn. Med. IV. Aufl. Bd. V/1, 127 ff. (1953) Berlin.
75. Heller, H. und Urban, F.F.: J. Physiol. 85, 502, (1935); 89, 81, (1937).
76. Schaumann, O. und Heffters: Handb. d. exp. Pharmakol. Erg. Bd. III, (1937).
77. Dietel, F.G.: Klin. Wochschr. (1933), 1683; (1934), 554.
78. Werle, E.: Klin. Wochschr. 19, 649, (1938).
79. Werle, E. und Kalvelage, A.: Biochem. Z. 308, 405, (1941).
80. Werle, E., Hevelka, A. und Buthmann, K.: Biochem. Z. 309, 270, (1941).
81. Hawker, R.W.: Quart. J. exper. Physiol. 41, 301, (1956).
82. Hooper, K.C. und Jessup, D.C.: J. Physiol. 146, 539, (1959).
83. Aus: K.C. Hooper, Some Properties of Enzymes destroying Oxytocin and Vasopressin 91, (1959).
84. Stoklaxa, E. und Wintersberger, E.: in Press. (1959).
85. Tuppy, H.: Biochem. biophys. Acta 11, 4491, (1953).
86. Tuppy, H. und Nesvadba, H.: Monatsch. Chem. 88, 977, (1957).

- 37. Tuppy, H. und Wintersberger, E.: In Press. (1959).
- 38. Simon, A.: Arch. exper.Pharm. und Path. 187, 672, (1937).
- 89. Vorherr, H. und Friedberg, V.: Klin. Wochschr. (1960), 447.
- 90. Werle, E. und Effkemann, G.: Arch. Gynäk. 171, 286, (1941).
- 91. Werle, E., Semm, K. und Enzenbach, E.: Arch. Gynäk. 177, 211, (1960).
- 92. Werle, E. und Semm, K.: Arch. Gynäk. 187, 106, (1955).
- 93. Semm, K.: Habilitationsschrift 1958, Med.Fakultät d.Univ. München.

Ich möchte hier an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. E.K.Frey
für die Überlassung eines Arbeitsplatzes danken.

Ebenso möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. E. Werle für
die Überlassung des Themas und für mannigfache Hilfe
während der Durchführung dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank sagen.

LEBENS LAUF

Ich, Eskandar Khaladj H e d a y a t i , wurde am 23.8.1930 als Sohn des Mahmond Kh. Hedayati und dessen Ehefrau Phatéme geb. Taimouri in Teheran geboren.

Meine Kindheit, sowie meine Volksschulzeit verlebte ich in Teheran. Die Oberschule besuchte ich in Teheran und Isfahan und legte mein Abitur in Teheran im Jahre 1949 ab.

Anschließend begann ich an der Universität in Teheran Chemie zu studieren. Dann kam ich im Jahre 1952 nach Deutschland, wo ich mein Studium an der T.H. in Stuttgart fortsetzte.

1953 wechselte ich zum Studium der Medizin über und immatrikulierte mich an der Universität Tübingen und studierte hier 2 Semester. Anschließend kam ich an die Universität München, wo ich mein Physikum im Jahre 1956 und das Staatsexamen am 13. August 1959 ablegte. Seither bin ich als Medizinalassistent an verschiedenen Münchener Krankenhäusern tätig.

